第2章

GLP/GMP の重要規定

GLP や GMP の規制の下で分析やその他の仕事をする場合と非規制下で仕事をする場合とでは，仕事のやり方が異なる．規制下では，試験担当者の仕事は増え，その仕事を実施するためには，新たな職員が必要となるかもしれない．いずれにせよ，規制下での仕事で大切なことは，すべての作業が文書化され，その記録が長期間にわたって保存されなければならない点である．

GLP 組織と条件

GLP に適合した試験を実施する試験施設は，表 2 に述べる条件を充たした組織をもち，これに従って運営されなければならない．

表2

試験責任者（安全性試験の）
運営管理者は，その施設で実施される各試験毎に試験責任者を任命しなければならない．試験責任者は，試験の実施全般に対し責任を有する．試験責任者は，試験の技術的側面，実施，結果の解析，文書化，結果の報告に対する責任を有する．

信頼性保証部門
信頼性保証部門（Quality Assurance Unit, QAU）は試験の実施ならびに試験結果を査察するため，運営管理者により指名された個人または組織をいう．QAU は試験を担当する部署または試験を担当する者から独立してなければならない．専任か兼任かは問題ではない．一般的に QAU が，査察準備，資料提出等の FDA 等の査察に対応する．通常，QAU は運営管理者により任命される．

職員
試験に従事する者は，試験を実施するために必要な教育訓練を受けた者，または職務経験を有する者で，自己の担当する職務を遂行し得る能力を有していなければならない．

標準操作手順書
GLP 施設で実施されるすべての活動は，十分かつ適切に記述され，適切に保管され，運営管理者の承認を得た標準操作手順書（Standart Operating Procedure）に従って実施されなければならない．SOP は事前に作成し，関係者に利用できるようになっていなければならない．規則，管理，実験手順，装置の取扱い，分析法などの SOP が必要である．

被験物質および対照物質
同一性，含量または力価，純度ならびに安定性等の特性を測定し記録しなければならない．保管容器または溶液には，名称，起源，濃度，保管条件，有効期限を明記しなければならない．

機器
機器は，試験に必要な能力を備えていなければならない．また，定期的に，保守校正を実施しなければならない．またこれらの実施記録を保管しなければならない．

試験責任者

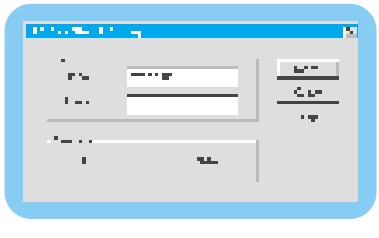
試験責任者は，試験の実施，結果の解析，試験の記録および報告等の安全性試験の実施に関する全般的な責任を持つ．試験責任者は，運営責任者により任命され，また同責任者からの支援も受ける．試験責任者は，担当する安全性試験に関する全責任を負う．試験の責任を明確にするため，試験の責任を負う者が試験責任者個人であることが重要である．試験責任者がある部門全体または複数の人間であってはならない．副試験責任者をおくことは許されない．あくまでも試験に責任を負うのは一個人でなくてはならないからである．何らかの理由により試験責任者が長期不在の時に，試験責任者の代理を任命できる．しかし，試験が遠く離れた２カ所以上の施設で実施される場合，試験を主体的に実施する施設に試験責任者をおき，他の施設に分担責任者をおくことは認められる．また，各専門分野ごとに分担責任者を任命することも可能である．

試験責任者は，組織の管理者であることが多く，複数の試験の責任者となっている場合がある．兼務すること自体は問題ではないが，ただし，その業務（表３）を支障なく十分に行いうる範囲内でなければならない．

表3

職務	内容
試験計画書およびその変更の承認	
試験計画書に従って試験が実施されていることを確認	試験計画承認時に計画の妥当性は，運営管理者により判断されている．試験責任者の責任は，試験計画書に従って試験が実施されていることを保証することである．
試験データが正確に記録されていることを確認	試験責任者がすべてのデータに目を通すことは求められていない．しかし，試験計画書に定められたとおりデータが収集されていることを確認する責任はある．また，定期的にデータを見直したり，見直しをするように指導する義務がある．
予期せぬ結果の観察を含むすべての試験結果の照合，確認	試験の品質と信頼性に影響を与えるような問題に関してはそのすべてを記録し，適切な対策を実施し，文書化する．
試験が GLP に従って実施されていることを確認	GLP からの逸脱に関して，QAU から運営責任者と試験責任者に対して定期的に報告される．逸脱が報告された場合，改善措置を実施させることは，試験責任者の責任である．
GLP に適合していることをを宣言	最終報告書に試験が GLP 規則に従って実施されてことを明記する．
速やかに資料を保管	試験途中または終了時に，すべての生データ，記録，試験計画書，標本，最終報告書を資料保管施設に移動する．

信頼性保証部門（QAU）



信頼性保証部門（QAU）は，試験施設内の査察機構である． GLP 施設で行われる全ての試験が， GLP 規則（施設，機器，職員，試験手順，試験の実施，記録，記録の管理， SOP，最終報告書，資料保管等）に従って行れていることを保証する義務を負う．各試験毎に指定される QAU の担当者は，その試験に従事する者以外でなければならない．

QAU には，定期的に GLP 査察の状況を運営管理者ならびに試験責任者に報告することが GLP 上要求されている．報告には，査察の内容とその結果，問題点の指摘ならび勧告，それに対してとられた措置，査察の予定等が必要である． FDA または EPA の査察官が， QAU 査察の文書化された手順書の閲覧を求めることもある．また，運営管理者には，査察が文書通り実施されていること，

修正等がQAU の勧告に従って実施されていることを証明することが求められる．

QAU の仕事を専任で行うか，他の業務と兼任するかは，仕事量により決まる． QAU 業務の独立性を保ち，また他の業務に妨害されることなくQA 業務を実施できる等の利点から，専任者をおくことが望ましい．しかし，小さな組織では，専任者をおくことが困難な場合もある．FDA は， QAU の責任，査察手順，査察記録の保管，記録の索引を文書化しこれらの文書を保管することを要求している．当局は，これに加えて，査察実施日，試験の概要，試験内容，査察担当者の氏名を調査できることを要求している．しかし， FDA の査察官は， QAU の査察結果自体を閲覧することはできない．

表4

QAU の主な仕事

- ☑施設で実施されるすべての試験の主計画表の写しを保管すること．主計画表には，試験系，試験の種類, 試験開始日, 試験の最近の状況, 試験委託者の名称, 試験責任者の名称等が被験物質毎に記載されてなければならない．
- ☑ QAU の関与する試験の試験計画書と標準操作手順の写しを保管すること．
- ☑試験の信頼性を保証しうる適切な間隔で試験を査察して記録（査察を実施した日付，試験，内容および結果，実施者の氏名，問題点に関する指摘，それに対する処置と再査察の予定）を作成，署名して保管する．
- ☑試験の信頼性に影響を及ぼしそうな逸脱が発見された場合は，これをすみやかに運営管理者および試験責任者に報告する．
- ☑定期的に，各試験についての現状報告書（問題点と改善措置）を作成して，試験責任者および運営管理者に提出する．
- ☑試験計画書および SOP からの逸脱すべてが，試験責任者により確認されかつ記録されていることを確認する．
- ☑最終報告書を査察し，試験の方法が正確に記載され，かつ，試験結果が生データを正しく反映していることを確認する．
- ☑試験毎に査察を実施した日付，試験責任者および運営管理者に報告した日付の記録を作成し，最終報告書に添付する．
- ☑申請資料に添付する資料が，GLP に従って実施された最終報告書と内容的に異ならないことを確認する．
- ☑試験に使用される機器を査察する．

QAU の活動は，分析機器やその使用方法にもおよぶ．しかし，QAU の人々が，分析機器の専門家になることを要求しているのではない．装置を操作する知識ではなく，試験が GLP 基準に従って実施されていることを査察するための知識が必要とされる．

標準操作手順書（Standard operating procedures）

標準操作手順書（Standard operating procedures，SOPs）は試験実施手順を文書化したものである．試験の実施手順を具体的に記述したもので，操作を箇条書きにした形式が多い（表5）．

表5

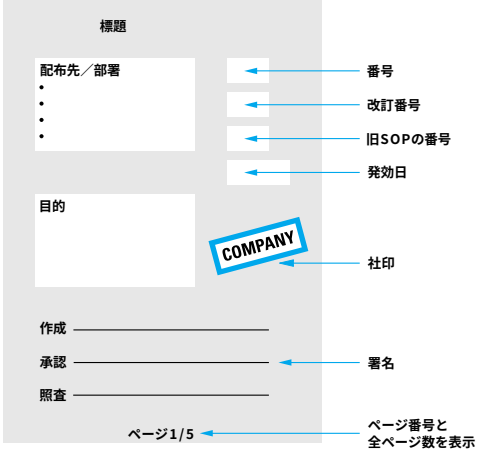
SOP が必要なもの（一部）：	
日常的な装置の清掃，保守，校正，標準化の方法	被験物質および対照物質の受領，保管，取扱い，媒体との混合，採取
装置故障時の対処方法	結果の保管，報告，保存ならびに検索
分析方法	試験の番号付け，データの取扱い，コンピュータシステムの使用
生データの定義	信頼性保証部門の業務．査察方法，報告書の作成，最終報告書の査察
データ保管	
職員の評価	
健康面または安全性に関わる事柄	
装置アクセス	

SOP は，装置のある実験室で作成することが望ましい．実際に実験を行う人が作成もしくは，校正する．SOP を想像で書いてはならない．どのように作業するかを具体的に記述する．こうすることで，SOP は作業手順を正確に記述できるようになる．SOP に従って仕事をすることは，面倒なことではなく，むしろ歓迎すべきこと，好ましいことと思われるようでなくてはならない．

SOP に必要な内容は；

- SOP 改訂番号
- ページ番号と全ページ数
- 印刷履歴
- 分析機器用 SOP の場合は，合格基準，故障時の対応ならびに試験結果記録の表．

表紙



場所 装置の SOP の写しは，装置のすぐ近くに保管し，いつでも利用できるようにする．

逸脱と変更 SOP から逸脱する場合には，試験責任者の承認を受けなければならない． SOP を改訂する場合には，書面による運営管理者の承認が必要とされる．

詳細さの程度 SOP をどこまで詳細に書くべきか，どの程度一般的に書くべきかは，難しい問題である．あまりにも事細かに書くと，頻繁に改訂が必要となる．一方あまりにも簡潔だと，操作をする人に正確な情報を伝えられない．

SOP は，試験に従事する者が，試験を正確に実施できる程度の詳しさで書かれていなければならない．必要とされる詳細さの程度は，教育や訓練，経験に依存する．試薬等の供給元等，情報が変更される可能性が高いものは，SOP に含めるべきではない．

言　語　SOP は試験施設内で理解される言語を使って作成されなければならない．

試薬および溶液

試験室内の全ての試薬および溶液には，名称，濃度，力価，保存条件，使用期限を表示しなければならない．変質または，使用期限の過ぎた試薬および溶液を使用してはならない．GLP 試験に使用しない試薬または溶液を，GLP 試験区域内に保管する場合にも，同様の表示が必要である．たとえ GLP 試験に使用しなくとも，適切な表示がされていない試薬が，同じ区域内に保管されている場合，GLP 違反と見なされる可能性が高い．また，試薬に***開封日***を表示することも推奨する．特定の試薬の場合，この様な情報は有用なことがある．

使用期限　使用期限は，試薬により大きく異なる．たとえば，塩化ナトリウムに使用期限はない．この様な試薬の使用期限には，「***使用期限なし***」または「***適用外***」と表示する．全ての試薬および溶液に使用期限を表示する準備が必要である．使用期限を設定するのに実際に実験する必要はない．文献または経験から判断した使用期限で十分である．

保管条件　保管条件を表示しなければならない．例えば，「***要冷蔵***」，「***暗所***」など．

被験物質，対照物質および標準物質

被験物質および対照物質の取扱いは適切に行わなければならない．また，標準物質は機器校正に使用される重要な物質であり，標準物質の真度が分析方法の真度を決める．標準物質の取扱いならびにその管理には細心の注意

が必要である．

特性 被験物質，対照物質の同一性，力価，純度，組成等これらの物質を規定する物性を，ロット毎に測定しその結果を記録する．これらの物質の合成法，製造法，由来等も記録する．これらの記録は，試験記録の一部として保存し，FDA 査察に提出する必要がある．

安定性 被験物質ならびに対照物質の安定性を，原則として試験の開始前に測定する．試験の開始前に安定性を測定できない場合は，安定性試験に関する SOP を定め，それに従って，ロット毎に定期的に再分析する．

保存容器 被験物質および対照物質を保管する容器ごとに，名称，コード番号，ロット番号，有効期限のあるものについてはその日付，特定の保管条件が必要なものはその条件をそれぞれ明記する．専用の保管容器が必要とされる物質については，その旨を指定する．

標準物質 検定済みの標準物質を購入することは可能である．標準物質を購入できないとき，自社内で製造したロットの特性を明らかにして，検定証を発行して，これを標準試料とすることができる．検定済みの標準試料は，高価で日常的に使用することができないことが多い．この様な場合には，社内で合成した化合物を二次標準として使用する事ができる．ただし，この二次標準も十分に純度が高くなければならない．また，一次標準を使って校正され，トレーサビリティーが保証されていなければならない．校正には，バリデートされた試験法を使用することが求められる．購入品，社内品に関わらず全ての標準物質は，品質管理されてなくてはならない．定期的に純度，同一性，濃度等の試験を実施する．第 2 章の標準試料の節で標準試料の調整法と品質管理について述べる．

生データ

生データとは，ワークシート，ノート，覚書またはそれ

らの正確な転写等，試験において得られた観察の結果および試験の実施記録をいう．生データは，最終報告書の再構成に必要な全てのデータを意味する．手書きのノート，写真，マイクロフィルム，コンピュータからの出力，観察結果が口述された磁気記録，自動装置により測定された電子記録を含む．動物の受領書，温湿度などの環境記録，機器の校正記録，分析機器のクロマトグラムなどが生データの例である．分析機器の表示値をワークシートに書き込んだものも生データと見なされる．

実験ノート

電子実験ノートを使用した場合には21 CFR Part 11が適用される。

生データは，実験ノートに記入する．この実験のノートは，頑丈で，綴じてあり，各ページに番号がふってあるのもが望ましい．記入は，全て，消すことのできないインクを使用する．実験をする人は，紙切れや，ティッシュに生データを書いてしまうことがある．後からきちんとノートに書き写し，その後，その紙切れを捨ててしまう．この様な習慣は直ちに改めるべきである．なせなら，その紙切れが本当の生データであり，本来保存すべきだからである．

最近，紙のノートの代わりに電子実験ノートが使用されるようになってきた．この様な電子的な記録に関しては，21 CFR Part 11が適用される（詳細は，8章を参照）

コンピュータの使用

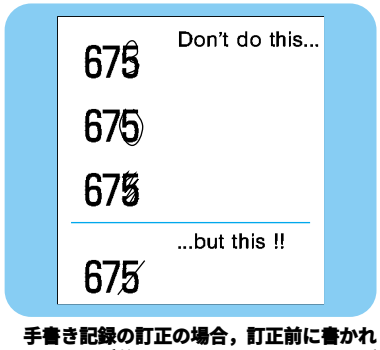
生データを後からコンピュータのデータベースに登録する場合，そのデータが電子的なものであるか紙の記録であるかに関わらず，データベースに登録したものを生データとすることはできない．

コンピュータに直接データが入力される場合

データが，オンラインで直接コンピュータに取り込まれる場合（例えば，電子天秤にコンピュータが直接つながっている場合），1997年までは，SOP で電子記録またはプリントアウトのいずれかを生データとして定義することが可能だった．Part 11（電子記録，電子署名）の導入に伴い，この部分の定義は変更された．電子記録媒体

（たとえば，コンピュータのハードディスク）にデータが書き込まれた時点で，それを生データと定義しなければならなくなった．そして，GLP や GMP の定める期間それを保管しなければならない．

生データの訂正



手書き記録の訂正の場合，訂正前に書かれていたことが分かるようになっていなければならない．電子記録でも，訂正前の元データを消去してはならない．

紙に記録された生データを訂正する場合，変更するデータの上に一本線を引き，正しい値，訂正理由，訂正した日付，訂正を行った者の氏名を記入する．訂正者の氏名は，イニシャルまたは署名でもかまわない．

自動的にコンピュータにデータを取り込む場合には，特別の規則が適用される：データを訂正した装置と人を，データ訂正時に特定しなければならない．訂正前のデータも保存し，修正を加えた人が確実に同定できる様な方法で訂正を加える．データに対するいかなる訂正もコンピュータにより自動的に日付とともに記録される監査証跡の仕組みが必要とされる．また，GLP 環境下では，訂正理由も必要とされる．

完全性と安全保障（セキュリティ）

コンピュータシステムを使用する場合には，生データの完全性と安全保障に特別な配慮が必要となる．電子データの場合，データへのアクセスや権限を持たない人によるデータ変更等が，紙の記録と比べて容易にできる．コンピュータへの物理的なアクセス制限ならびに，適切な装置を使った生体測定または ID とパスワードによるログイン制限でデータの安全性を保証することが必要である．

保管と管理

全ての生データ，記録，SOP，試験計画書，最終報告書，組織標本（変異原性試験の標本，血液，尿，糞，その他体液等の水分を多く含む試料は除く）を適切に保管，管理しなければならない．

施設

試験によって生じる標本，生データ，記録文書，試験計画書，中間的な報告書，最終報告書等を集中して保管で

きる特定の施設を有していなければならない．保管施設は，資料保管期間中，記録文書，標本等の劣化を最小限にとどめるように配慮された施設であること．例えば，高湿度下に紙を長期間保存するべきではない．保管条件の異なる資料を保管するため，いくつかの部屋が必要となる．例えば，紙の資料とホルマリン漬けの組織標本を同じ部屋の中に保管することは好ましくない．保管条件を適切に維持するための監視システムも必要である．

保管期間

記録文書や組織標本の保管期間は国毎に異なり，おそらく最長でも15年であろう．原則的には，資料が必要とされる間は，それを保管することである．しかしながら，組織標本のように品質が劣化するものについては，その品質が評価に耐えうる期間とする除外規定が設けられている．ただし，それら標本の劣化を最小限にとどめる配慮を行うことが必要とされる．

保管資料に近づくことができる者

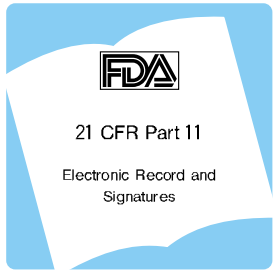
運営管理者は，資料保管施設管理責任者を置かなければならない．資料保管施設管理責任者が許可した者以外の者は，資料保管施設に立ち入ることができない．資料保管施設に立ち入ることのできるものを SOP で規定する．保管資料から一部の資料を廃棄する場合，誰が何を廃棄したのかを記録しなければならない．保管されている資料は，検索に便利な方法で整理整頓，保管しなければならない．

SOP と取扱説明書

FDA は SOP の全ての版を保管することを要求している．標準操作手順書作成に利用した取扱説明書等の補足的資料も保管しなければならない．試験期間中に異なったバージョンのソフトウエアを使った場合は，全てのバージョンの全ての取扱説明書を保管しなければならない．

電子記録をどのように保管すべきか？

コンピュータに取り込まれた生データをどの程度の期間保管しなければならないのかについては様々な意見がある．他にも，保管媒体を何にすればよいのかも議論とな



っている．理論的には，そのデータが必要とされる期間，データを保管できればよい．最大の問題は，数年後にデータを再現できるコンピュータとソフトウエアを使用できるかである．最終報告書を作成した時点と同じ結果を再現できるかどうかにある．一つの解決法は，バリデーションされた方法を使って，新しいシステムに適したフォーマットにデータを変換することである．データ変換ツールには，生データ以外に，積分条件や検量線等のメタデータの変換も含まれなければならない．

受託施設

受託施設に委託した試験の品質に関する最終的な責任は試験委託者にある．試験委託者はこの点を十分に理解しておく必要がある．特に，受託施設が受託業務を止めた場合には重要となる．

職員

試験に従事する者，試験の管理監督責任を負う者，信頼性保証部門に所属する者は，その業務を適正かつ円滑に遂行するために必要な教育もしくは訓練を受けた者または職務経験を有する者であって，当該業務を遂行しうる能力を有する者でなければならない．機器を使用する者は，当該機器を正しく使用でき，故障を判定できるような訓練または経験を有してなければならない．

教育訓練記録

試験に従事する者および信頼性保証部門に属する者の教育，訓練および実務経験に関わる記録ならびに職務分掌を明記した文書を作成し，これらを保管すること．例えば，職務内容，トレーニングコースへの参加，その他のGLP/GMP の教育訓練，機器の取扱いに関する記録を作成する．これらの記録は，人事に関する記録とは区別して保管管理する．また，定期的に追加，改訂，保管する．

パートタイムとフルタイム

GLP 試験に従事する者がパートタイムかフルタイムか

は問題でない．必要とされる仕事を実施できる能力があるかいなかのみが問題となる．

衛生上の注意と安全性

試験室の管理職にある者は，職員の健康管理と作業の安全性に注意を払わなければならない．分析試験室での業務に従事する者が，有害な物質を取り扱う際には，最低限，実験着ならびに眼鏡着用を義務づける．また，化学物質取扱いに関する安全規則を作成する．試験の信頼性に悪影響を及ぼす疑いのある疾病にかかっている者は，健康状態が回復するまでの間，試験への従事ならびに被験物質および対照物質の取扱いを禁止する．

機器

試験成績の収集，測定または解析に使用される機器，施設の環境管理に使用される機器は，適切に設計され，十分な処理能力を有していなければならない．機器は，操作，保守点検，清掃および修理が容易に行えるよう適切に配置されなければならない．機器が使用目的に適した性能を維持していることを保証できるよう，適切なバリデーションを実施しなければならない．クロマトグラフや分光光度計の様なコンピュータ化された分析機器では，機器の制御，データ取込，データ解析，印刷，データ保管，検索などの機能をバリデーションする．第３章から７章で機器のバリデーションと適格性確認に関して詳細に説明する．

GLP 試験の進め方

全ての試験に***計画書***を作成する．計画書は試験に先だって作成されなければならない．原則的に試験は全て計画書に従って実施されなければならない．しかし，科学的見地から変更が必要となったときには，変更を記録し，試験責任者の承認の後に変更することは可能である．

標本の識別

採取した標本を識別する適切な方法を定める．試験番号，試験の種類，動物番号，標本の種類，採取日等を記録する．

生データの保存

生データは，容易に消すことのできない方法で，直接，直ちに，かつ読みやすく，その記入者および日付とともに記録する．個々のデータ一つ一つに全て日付と署名が必要ではない．一連の作業の結果生じた生データには，一つの署名と日付で十分である．

訂正

生データ記載事項の訂正については，最初の記載事項を不明瞭にしない方法で行い，変更の理由と日付および変更者の氏名を明記する．訂正するデータに一本線を引く．訂正理由の記載に，略語を使用することも可能である．ただし，その略語が一般的に受け入れられている場合に限る．

コンピュータに直接データを取り込む場合

コンピュータを用いてデータを取り込むシステムにも上記の概念は適用される．コンピュータに直接データを入力する場合または自動的にコンピュータにデータが取り込まれる場合，データ入力または取込の時点で，その入力者が明確になっていなければならない．生データを訂正する場合も，最初の記載事項を不明瞭にしない方法で行い，変更理由，日付，変更者の氏名を記録する．変更者の確認と署名には，ユーザ ID とパスワードを使用することができる．

GLP の実施

GLP を実施－分析試験室を認定したり，査察したりするーする責任は，米国 FDA や EPA，日本の厚生省や各国の保健行政機関にある．各国の政府機関は，その管轄下にある試験施設を，適正な間隔で査察をする．日本の場合，厚生省が直接施設に赴く「査察」に代わり，医薬品機構が各試験施設の GLP 適合性調査を実施している．査察（調査）では，試験施設，機器の記録，標本，生データや最終報告書がその対象となる．

査察の頻度

査察の頻度は，国ごとにより異なる．米国 FDA には，次の 2 つの種類の査察がある．

通常の査察（***routine inspection***）；定期的に施設を査察して，GLP に適合しているかを調べる．毒性試験施設ならびに動物管理施設は毎年実施される．分析試験室が査察を受けることは少ない．生データの査察も実施される．

緊急査察（***cause inspection***）；緊急査察が実施されることは少ない．通常の査察時に重大な GLP 違反が認められた場合に実施されることがある．通常，施設への事前通知はない．

医薬品の製造および品質管理規則（Good Manufacturing Practice, GMP）

GMP は，医薬品の製造ならびにその品質管理を規制する法律である．品質管理に関する基本的な要求事項は以下の通りである[10]．

- すべての医薬品製造者は，品質管理部門を有すること．
- 品質管理部門は，製造部門から独立していること．品質管理部門はその他の部署からも独立ししていること
- 出発原材料，包装資材，中間製品，バルク製品および最終製品のサンプリング，検査および試験等の作業を行う場所の環境条件が GMP の目的にかなっているを監視できるような施設，教育訓練された職員，承認された手順書を有していること．
- 出発原料，包装資材，中間製品，バルク製品および最終製品のサンプリングは，品質管理部門の承認した職員および承認された方法で実施されなければならない．
- 試験法はバリデートされていなければならない．
- サンプリング，検査，試験が実施されたことを示す完全な記録（手書きまたは自動記録）を作成，保存しなければならない．逸脱が発生した場合は，その大小に関わらず，その記録を作成し調査しなければならない．
- 最終製品は，承認許可書に記載された通りの成分，組

成でなくてはならない．それらは必要とされる純度を有し，適切な容器に充填され，正しい表示がされていなければならい．

- 原材料，中間製品，バルク製品の規格に対する検査および試験記録を作成しなければならない．製品の評価には，関連する製造文書の確認，定められた手順からの逸脱についての評価が行われなければならない．
- いかなる製品バッチも，その製造承認許可書の規格に適していることを責任者が承認しない限り，販売，供給の目的で出荷してはならない．
- 将来，必要が生じた時，再検査ができるように充分な量の出発原料および最終製品を保管しておかなければならない．また，最終製品は，極端にかさばる包装でない限り，その最終包装形態のままで保管しなければならない．

GMP 査察

GMP 規制は，その国で製造もしくは海外から輸入される全ての医薬品に対して適応される．全ての医薬品は，発売に先立ち製造もしくは輸入に関する承認を受けていなければならない．

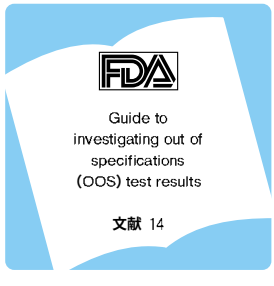
ヨーロッパでは，国毎に，その国の医薬品の製造販売を規制している当局が査察を実施する． EU 加盟国の場合，EU としての製造承認機関を代表して， European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（EMEA）が査察することもある．

一方米国では， FDA が一般的な査察ならびに新薬の承認前査察を実施する．査察は， 2 年ごとに行われる．米国に医薬品を輸出している外国企業も FDA が査察する

Guide to Inspection of Pharmaceutical Quality Control（医薬品の品質管理査察に関するガイドライン）

米国 FDA は，*Guide to Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories*[13]（*医薬品の品質管理査察に関するガイドライン*）を発表した．このガイドラインは，FDA の査察官向けに書かれているが，品質管理試験室にとっても貴重な，役に立つ資料である．このガイドラインでは，「試験結果が規格外（Out of Specification）」となったときならびに「再試験」について多くのページを割いている．それ以外には，試験室の記録ならびに文書，標準試料，分析法バリデーション，機器，原料試験，工程管理，コンピュータ化されたデータシステム，試験室の管理について書かれている．

Guide to Investigating Out of Specifications（OOS）Test Results（規格外試験結果の取扱い，調査に関するガイドライン）



規格外となった試料を，何の検討もしないで再試験することは，多くの試験室の犯す誤りである．この件に関して，FDA は特別にガイドライン[14]を作成した．このガイドラインには，規格外試験結果にどのように対処するべきなのかに対する FDA の考え方をまとめられている．OOS という言葉は，新薬承認申請書や局方の規格またはメーカの社内規格に適合しない**全ての**（疑わしい）試験結果を意味する．

このガイドラインは，cGMP（21 CFR parts 210 and 211）の対象となる全ての製品；原薬，賦形剤その他の試験および最終製剤の試験に適用される．なかでも，このガイドラインでは，疑わしい試験結果ならびに OOS の調査に特に力を入れている．試験室職員の責任，試験室における調査手順，必要とされるであろう再試験の種類，試験室外に協力を求める時期，全ての試験結果に対する最終的な評価方法等について詳しく説明されている．

査察や調査への対応

査察は，その企業が規制に適合しているかどうかを調べるものである．十分に準備をすることが，査察や調査に対応する重要な鍵となる．以下に，査察対応のポイントをまとめた．いずれにせよ，いかなる品質システムにお

いても内部査察が重要な役割を担っている．

準備

- 査察対象となった試験に関する全ての文書とデータを準備する．（決して査察官に書庫の中を見せてはいけない．不足している必要な資料は取り寄せておく）
- 査察に立ち会う技術面の担当者を決める．この担当者がファイルを探し，質問に答える．この担当者は査察の間，ずっと査察につきあう．
- 品質保証に関する記録をもう一度調べる．調査の予定を作成する．調査に使用する部屋を準備する．主計画書を再度読み直す．施設の平面図を準備する．担当者を決める．査察または調査は，関係者にとってはつらい経験となるかもしれない．それ故，関係者にはどんな質問があるのか，何が起きるのかをあらかじめ知らせておく必要がある．

査察中

- 調査記録を作成する．
- 提出を求められた資料の複写を提出する（原本を提出しない）．
- 調査官に提出した資料の複写をもう一部作成し，これを保管する．
- 可能であれば，訂正は直ちに実施する．
- 進行状況を確認するために毎日報告会を実施する．
- 必要な資料全てを調査の行われる部屋に保管する．
- 常に査察官と行動を共にする．
- 礼儀正しく，協力的に振る舞う．
- 質問されたことのみに答える．
- 質問に答えることができないときは，調査官にその旨を隠さず率直に話す．

- 会社の機密に関する情報については答えない.

査察終了 最終日に調査官とまとめの会議を持つ．そこで質疑応答を行う．調査に関係する資料を整理して，調査結果報告書に備える.

FDA 483と警告書

試験室の規制適合に関する問題の一つに，規制自身の要求や査察のやり方が変化することがある． FDA からの情報を有効に利用して，この様な変化に迅速に対応することが求められる． FDA 査察官の講演，警告書，製造承認差し止め，483など様々な情報が FDA から提供されている．これらの情報のいくつかは， FDA のホームページ（**http://www.fda.gov/cder/warn/index.htm，http://www.fda.gov/foi/warning.htm**）から入手できる.

査察の傾向 1980年代， FDA は医薬品製造工程の査察に力を入れていたが，90年代になると，分析試験室にたいする査察の比重が高くなってきた． Zereth[16]によると，現在査察官が最もよく口にするのが，試験室の管理である.

- 試験室の管理67％
- 記録 67％
- 工程バリデーション 50％
- 工程管理 45％
- （医薬品の）安定性 43％

試験室の管理にみられる不適合事項としては，以下のものが含まれる；

- 試験結果が十分に検査されていない.
- バリデーションされていないコンピュータシステムとソフトウエアを使用

- 校正されていない機器を使用
- バリデーションされていない分析法を使用
- 異常値やデータが得られなかったことに関して調査が行われていない
- 二次標準の不適切な使用

FDA cGMP ノート

FDA の発行している cGMP ノートも役に立つ情報源の一つである．これは，ヒト用医薬品の cGMP に関する問題をまとめたもので，FDA から定期的に発行される．地方の査察官と FDA 本庁間の速やかな情報伝達を目的に編集されている．これは一種のフォーラムの形式をとっており，cGMP に関する質問に答えたり，最新の GMP に関する情報を提供して，FDA 職員の日常的な業務を支援している．cGMP ノートのは次の URL でアクセスできる．

URL：**http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpnotes.htm**

GALP
ISO Guide 25
EN 45001
ISO 9000-
cGMP
GMP
GLP
EN 45001
ISO Guide 25
GLP
ISO 9000-3
cGMP
GMP
GALP
GLP